

## ⑫ 公開特許公報 (A)

昭58—191714

⑫ Int. Cl.<sup>3</sup> 識別記号 庁内整理番号  
 C 08 G 63/08 6537—4J  
 A 61 F 13/00 7033—4C  
 A 61 K 9/70 7057—4C  
 47/00 7057—4C  
 A 61 L 15/01 7033—4C  
 C 08 G 63/00 6537—4J  
 63/62 6537—4J ※

⑬ 公開 昭和58年(1983)11月9日

発明の数 4  
 審査請求 未請求

(全 12 頁)

⑭ コポリマー、その製法および該コポリマーを  
 含有する製薬または獣医薬組成物

⑮ 特 願 昭58—70179

⑯ 出 願 昭58(1983)4月22日

優先権主張 ⑰ 1982年4月22日 ⑱ イギリス  
 (GB) ⑲ 8211704

⑳ 発 明 者 ジェフリー・リチャード・チャ  
 ーチル  
 イギリス国チエシヤ・マクレ

⑲ 出 願 人 インペリアル・ケミカル・イン  
 ダストリーズ・ビーエルシー  
 イギリス国ロンドン市エス・ダ  
 ブリユー1ミルバンク・インペ  
 リヤル・ケミカル・ハウス (番  
 地なし)

㉑ 代 理 人 弁理士 矢野敏雄

最終頁に続く

## 明 細 書

## 1 発明の名称

コポリマー、その製法および該コポリマーを  
 含有する製薬または獣医薬組成物

## 2 特許請求の範囲

1. 最小平均分子量5000を有し、コポリマ  
 ー内における疎水性成分が生物分解性である  
 かまたは通常の生理的条件下で加水分解不安  
 定であり、かつ親水性成分が生物分解性であ  
 り、かつ親水性成分が動物の体内  
 の水性、生理的タイプの環境内に置かれた際  
 に水を吸収してヒドロゲルを形成することが  
 できる、製薬のまたは獣医薬的に親水性、両  
 親性、または両親性の架橋されていない線状、分枝状また  
 はグラフトブロックコポリマー。

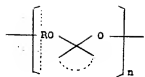
2. 製薬のまたは獣医薬的に親水性、両親性の  
 コポリマーが式： $A_m(BA)_n$  または  $Bm(AB)_n$   
 [式中mは0または1であり、nは整数であ  
 り、Aは製薬的にまたは獣医薬的に親水性の  
 疎水性ポリマーであり、かつBは製薬的にま

たは獣医薬的に親水性の疎水性ポリマーであ  
 る]の線状ブロックコポリマーであり、また  
 は該両親性コポリマーが式：

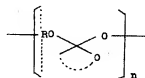
 $AB_n$  または  $BA_n$ 

[式中A、Bおよびnは前記のものを表わし、  
 かつそれぞれAまたはBはこれにそれぞれグ  
 ラフトされたモノマーまたはポリマーのBま  
 たはAをn単位有する主鎖ポリマーである]  
 のグラフトまたは分枝状ブロックコポリマ  
 ーである、特許請求の範囲第1項記載のコポリ  
 マー。

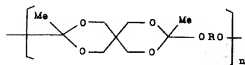
3. 製薬のまたは獣医薬的に親水性の疎水性ポ  
 リマーAがポリ(D-, L-およびD,L-乳酸  
 酸)、ポリ(D-, L-およびD,L-ラクチ  
 ド)、ポリグリコール酸、ポリグリコリド、  
 ポリ-ε-カプロラクトン、ポリ(3-ヒド  
 ロキシ酸)、消滅用ではない疎水性ポリベ  
 タリド、式：



〔式中Rは炭化水素基であり、nは前記のものを表わす〕のポリアセタール、式：



〔式中Rおよびnは前記のものを表わす〕のポリカーボネートまたはポリオルトエステルおよび式：



〔式中Rおよびnは前記のものを表わす〕の

AB<sub>n</sub> または BA<sub>n</sub>

〔式中A、Bおよびnは前記のものを表わし、かつそれぞれAまたはBはこれにそれぞれグラフトされたモノマーまたはポリマーのBまたはAをn単位有する主鎖ポリマーである〕のグラフトまたは分枝状ブロックコポリマーである。製薬的または獣医薬的に溶解性、両親媒性のコポリマーを製造するための方法において、モノマーまたはポリマーのAおよびモノマーまたはポリマーのBをグラフト共重合、重縮合または重付加により共重合することを特徴とする、コポリマーの製法

5. 薬理学的に有用なポリペプチドと、最小平均分子量5000を有し、コポリマー内における疎水性成分が生物分解性であるかまたは通常の生理的条件下で加水分解不安定であり、かつ親水性成分が生物分解性であつてもなくともよい、製薬的または獣医薬的に溶解性、両親媒性の架橋されていない線状、分枝状またはグラフトブロックコポリマーとから成り、

コポリマー、および前記のポリマーが誘導されるモノマー2種以上から誘導されるコポリマーから選択され、かつ製薬的または獣医薬的に溶解性の親水性ポリマーBがポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、ポリアクリルアミド、ポリメタクリルアミド、ゲキストラン、アルギン酸、アルギン酸ナトリウムおよびゼラチン、および前記のポリマーが誘導されたモノマー2種以上のコポリマーおよびポリオキシエチレン/ポリオキシプロピレンブロックコポリマーから選択される、特許請求の範囲第2項記載のコポリマー。

6. 式： $A_n(BA)_n$  または  $B_n(AB)_n$

〔式中nは0または1であり、nは整数であり、Aは製薬的にまたは獣医薬的に溶解性の親水性ポリマーであり、かつBは製薬的にまたは獣医薬的に溶解性の親水性ポリマーである〕の線状ブロックコポリマーであるかまたは式：

水または水性生理のタイプの環境中に置かれた際に水を吸収してヒドロゲルを形成し得ることを特徴とする、製薬組成物。

6. 薬理学的に有用なポリペプチドがオキシトシン、バソプレシン、副腎皮質刺激ホルモン、表皮成長因子、プロラクチン、ルリベリンまたは黄体形成ホルモン放出ホルモン、成長ホルモン、成長ホルモン放出因子、インシュリン、ソマトスタチン、グルカゴン、インテグリン、ガストリン、テトラガストリン、ペンタガストリン、ウロガストロン、セクレチン、カルシトニン、エンケファリン、エンドルフィン、アンギオテンシン、レニン、ブラジキニン、バシトラスチン、ポリミキシン、コリスチン、テロシジン、グラミシジンおよびこれらの合成類似体および変性体および製薬学的に活性のフラグメント、モノクローナル抗体および可溶性ワクチンから選択される、特許請求の範囲第6項記載の組成物。

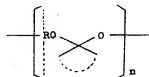
7. ポリペプチドが [Glu-His-Trp-Ser-

Tyr-D-Ser (O-tBu)-Leu-Arg-Pro-Asgly-NH<sub>2</sub>である、特許請求の範囲第6項記載の組成物。

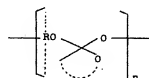
8. 製薬的または獣医薬的に溶解性、両親水性のコポリマーが式： $Am(BA)_n$ または $Bm(AB)_n$ 〔式中 $m$ は0または1であり、 $n$ は整数であり、 $A$ は親水のまたは獣医薬的に溶解性の疎水性ポリマーであり、かつ $B$ は製薬的または獣医薬的に溶解性の親水性ポリマーである〕の線状ブロックコポリマーであるがまたは該両親水性のコポリマーが式： $AB_n$ または $BA_n$ 〔式中 $A$ 、 $B$ および $n$ が前記のものを表わし、かつそれぞれ $A$ または $B$ はこれにそれぞれグラフトされたモノマーまたはポリマーの $B$ または $A$ を $n$ 単位有する主鎖ポリマーである〕のグラフトまたは分枝状ブロックコポリマーである、特許請求の範囲第5項～第7項のいずれか1項記載の組成物。

9. 製薬的または獣医薬的に溶解性の疎水性ポリマー $A$ がポリ(D-, L-およびDL-乳

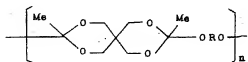
酸)、ポリ(D-, L-およびDL-ラクタド)、ポリグリコール酸、ポリグリコシド、ポリ-ε-カプロラクタム、ポリ(3-ヒドロキシ酸)、治療用ではない疎水性ポリベプテド、式：



〔式中 $R$ は炭化水素基であり、かつ $n$ は前記のものを表わす〕のポリアセタール、式：



〔式中 $R$ および $n$ は前記のものを表わす〕のポリカーボネートまたはポリオルトエステルおよび式：



〔式中 $R$ および $n$ は前記のものを表わす〕のコポリマー、および前記のポリマーが誘導されるモノマー2種以上から誘導されるコポリマーから選択され、かつ製薬的にまたは獣医薬的に溶解性の疎水性ポリマー $B$ がポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、ポリアクリルアミド、ポリメタクリルアミド、ゲキストラン、アルギン酸、アルギン酸ナトリウムおよびゼラチン、および前記のポリマーが誘導されたモノマー2種以上のコポリマーおよびポリオキシエチレン/ポリオキシプロピレンブロックコポリマーから選択される、特許請求の範囲第8項記載の組成物。

10. 非ベプテド系の薬理学的に活性の化合物と、

最も平均分子量5000を有し、コポリマー内における疎水性成分が生物分解性があるかまたは通常の生理的条件下で加水分解不安定であり、かつ親水性成分が生物分解性であってもなくてもよい、製薬的または獣医薬的に溶解性、両親水性の架構されていない線状、分枝状またはグラフトブロックコポリマーとから成り、水または水性生理のタイプの環境中に置かれた際に水を吸収してヒドロゲルを形成し得ることを特徴とする、製薬または獣医薬組成物。

### 3 発明の詳細な説明

本発明は、水性、生理的タイプの環境に置かれた際に長期間にわたつてのポリベプテドの連続的放出を与える薬理学的に活性のポリベプテドの製薬組成物に関する。

特定の薬剤は1度の投与後長期間にわたつて連続的に放出させるのが臨床実地で重要な実用上の利点を有することは以前から認められており、かつ多数の臨床上有用な薬剤の長期放出を

経口投与後に〔例えば「レミングトンズ・ファーマシューチカル・サイエンスーズ(Remington's Pharmaceutical Sciences)」、第15版(1975年)、第1618頁～第1631頁。

Mack Publishing Company発行(米国ペンシルベニア州イーストン在)〕、腸管外投与後に(特掲書、第1631頁～第1643頁)および局所適用後に(例えば英国特許第1351409号明細書)与える組成物が既に開発された。腸管外投与の好適な方法は皮下注射または薬剤を含む固体形、例えばベレットまたはフィルムの推込みであり、多数のかかる推込み可能なデバイスが記載されている。特に多くの薬剤に関して長期間の薬剤放出を与える好適な推込み可能なデバイスが薬剤を生物分解性ポリマーで包摂することにより、または薬剤をかかるポリマーのマトリクス中に分散させることにより得られ、したがって薬剤はポリマーマトリクスの分解が進むにつれて放出されることが知られている。

Journal of Medicinal Chemistry)」、第16巻(1973年)、第897頁～第901頁；ヨールズ(Yolles)他共著、「ブリタイン・オブ・ザ・パレンテラル・ドラッグ・アソシエーション(Bulletin of the Parenteral Drug Association)」、第30巻(1978年)、第306頁～第312頁；ワイズ(Wise)他共著、「ジャーナル・オブ・ファーマシー・アンド・ファーマコロジー(Journal of Pharmacy and Pharmacology)」、第30巻(1978年)、第686頁～第689頁および第31巻(1979年)、第201頁～第204頁。]

英国特許第1325209号(相当米国特許第3773919号)明細書および米国特許第3887669号明細書はポリペプチドの長期間のまたは持続的放出に関する。後者はインシュリンのみを挙げているが、かかる処方の詳細な例を含んでいず、かつポリペプチドに関する記載はまったく推論的であり、かつ該明細書に記載された種類の組成物に混入し得るとされて

かかる持続的な放出組成物に使用される好適な生物分解性ポリマーは周知であり、かつ水性、生理的タイプの環境に置かれた際に加水分解によつて徐々に分解されるポリエステルを包含する。使用された詳細なポリエステルはヒドロキシカルボン酸から誘導されるものであり、かつ公知技術はα-ヒドロキシカルボン酸、特にラセミ形および光学活性形両方の形の乳酸およびグリコール酸から誘導されるポリマーおよびコポリマーに向けられてきた〔米国特許第3773919号および同第3887669号明細書；ジャフカニッツ他共著、「コントラセプション(Contraception)」、第8巻(1973年)、第227頁～第234頁；アンダーソン(Anderson)他共著、同第11巻(1976年)、第375頁～第384頁；ワイズ(Wise)他共著、「ライフ・サイエンスーズ(Life Sciences)」、第19巻(1976年)、第667頁～第674頁；ウッドランド(Woodland)他共著、「ジャーナル・オブ・メデイシナル・ケミストリ(

いる多数の種類の薬剤の広範な記載の中でのみ現われるにすぎない。事実該明細書で言及された、ポリペプチドを除く他のタイプの薬剤は実質的にすべて相対的に疎水性であり、かつ相対的に低い分子量を有しており、かつ該明細書には、その多くが相対的に親水性であり、かつ相対的に高い分子量を有するポリペプチドの十分に持続的な放出組成物を得るべく探索している際に遭遇した困難を認める記載はない。

薬剤の「持続的な」または「延長された」放出が連続的でないしは非連続的であつてよいことは認められよう。

ところで実際に公知技術、詳細には英国特許第1325209号明細書の知識をポリペプチドの組成物の製造に適用する際多くの場合組成物からのポリペプチドの放出は長期間にわたつて起るが非連続的であることが判明した。例えば該明細書に記載されているようなオリグナチドポリマーからのポリペプチドの放出は漸々有意の誘導期が先行し、その期間中はポリペプチド

は放出されず、または多用であり、かつ若干のポリペプチドが放出される第1期、少量にすぎないポリペプチドが放出されるかまたはポリペプチドは放出されない第2期および残りのポリペプチドの殆どが放出される第3期から成る。それとは異なりあり得る相対的に短かい当初の誘導期を別としてポリペプチドが連続的に放出され、少量のポリペプチドが放出される、ないしはポリペプチドが放出されない期間を持たない、ポリペプチドの組成物を提供するのが本発明の目的である。本明細書において“連続的放出”なる言葉は単に実質的に単相であり、遅曲点を有していてもよいが、おそらくは“プラトー”相を持たない放出プロフィールを要するのを使用される。

英特許第1388580号明細書にはインシュリンを含有する持続的放出組成物が記載され、該組成物は、水溶性ポリマーをキレート剤と反応させ、次いでポリマー-キレート錯を水溶液中で多価金属イオンと反応させることによ

環境中に置かれた際に水を吸収してヒドロゲルを形成し得る製剤組成物が得られる。

本発明はポリペプチドに対してまったく一般的に、構造または分子量に関して何の制限なしに適用できるが、相対的に親水性であるポリペプチドに対してきわめて有用であり、かつ次のリストは網羅し尽したものではないが、本発明の組成物中で使用することのできるポリペプチドを示す：

オキシトシン、バソプレシン、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)、表皮成長因子 (EGF)、プロラクチン、ルリベリン (luliberin) または黄体形成ホルモン放出ホルモン (LH-RH)、成長ホルモン、成長ホルモン放出因子、インシュリン、ソマトスタチン、グルカゴン、インターフェロン、ガストリン、テトラガストリン、ペントガストリン、ウロガストロン、セクレチン、カルシトニン、エンケファリン、エンドルフィン、アンギオテンシン、レニン、ブラジキニン、バシトラシン、ポリミキシン、コリスチン、チ

リペプチンと形成されたヒドロゲルをベースとする。インシュリンは予備形成された水溶液中のヒドロゲル中に投入され、かつ全体を均質にし、かつ皮下または筋肉内注射される。

本発明の目的は、薬理学的に有用なポリペプチドの梱込み可能な、または注射可能な製剤または獣医薬組成物であつて、固体型であり、かつ梱込み動物の身体から水を汲取してヒドロゲルを形成し、これからポリペプチドが長期間にわたつて連続的に放出される組成物を提供することである。

本発明によれば、薬理学的に有用なポリペプチドと、最小平均分子量5000を有し、コポリマー内における疎水性成分が生物分解性であるかまたは通常の生理的条件下で加水分解不安定であり、かつ親水性成分が生物分解性であつてもなくともよい、親脂性のまたは獣医薬的に相容性、両親脂性の架橋されていない確状、分枝状またはグラフトブロックコポリマーとから成る製剤組成物で、水または水性生理的タイプの

ロシジン、グラミシジン、およびこれらの合成類縁体および変性体および製剤学的に活性のフラグメント、モノクローナル抗体および可溶性ワクタン。

本発明を適用可能である詳細なLH-RH類縁体は  $[Olu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(O-tBu)-Leu-Arg-Pro-Asp]-NH_2$  (ICI, 118630) である。

“水性、生理的タイプの環境”とは温血動物の身体、特に筋肉系または循環系を意味すると、しかし実験研究でかかる環境を温度35~40°Cの、場合により生理的pH値に緩衝させた水性液体で換すことができる。

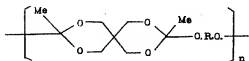
本発明の連続放出組成物は、常用の臨床的または獣医学的方法で例えば筋肉内または皮下注射によつてまたは皮下への外科的梱込みによつてポリペプチドで治療することが望ましい動物の体内に置くことができる。

親脂性的または獣医薬的に相容性の両親脂性コポリマーは例えば式： $Am(BA)_n$  または  $Bm(AB)_n$

〔式中 $m$ は0または1であり、 $n$ は整数であり、 $A$ は親脂的または疎脂的に親水性の疎水性ポリマーであり、かつ $B$ は親脂的または疎脂的に親水性の親水性ポリマーである〕の縮合プロットコポリマーであつてよく、または両親脂性コポリマーは式： $AB_n$ または $BA_n$

〔式中 $A$ 、 $B$ および $n$ は前記のものを表わし、かつそれぞれ $A$ または $B$ はこれにそれぞれグラフされたモノマーまたはポリマーの $B$ または $A$ を $n$ 単位有する主鎖ポリマーである〕のグラフまたは分枝状プロットコポリマーであつてよい。

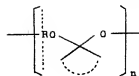
親脂的にまたは疎脂的に親水性の疎水性ポリマー $A$ は例えばポリ( D-、L-またはD L-乳酸)、ポリ( D-、L-またはD L-ラクチド)、ポリグリコール酸、ポリグリコリド、ポリ-ε-カプロラクトン、ポリ( 3-ヒドロキシ酪酸)または治療用ではない疎水性ポリペプチド、例えばポリベンジルグルタマートであつてよい。あるいは疎水性ポリマー $A$ は一般式



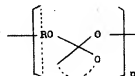
のコポリマーであつてよく、このコポリマーはベンタエリトリールをケテンと反応させて3、9-ビス(メチレン)-2、4、6、10-テトラオキサスピロ〔5、5〕-ウンデカンを形成し、次いでジオール $HO-R-OH$ と共重合させて得られる〔“ジャーナル・オブ・ポリマー・サイエンス、ポリマー・レターズ(Journal of Polymer Science, Polymer Letters)”、第619頁〜第624頁(1980年)〕。

ジオール $HO-R-OH$ は例えば高分子量のポリエチレングリコールまたはこれと低分子量のものとの混合物(これはランダム構造を与える)であつてよい。疎水性ポリマーはまたそれ自体前記のポリマーが誘導されたモノマー2種以上から誘導されるコポリマーであつてよい。

:



〔式中 $R$ は炭化水素基である〕のポリアセタールまたは一般式：



のポリカーボネートまたはポリオルトエステルであつてよく(米国特許第4093709号明細書)、またはかかるアセタール、カーボネートまたはオルトエステル単位がジオール単位と交互になっているコポリマーであつてよく、または式：



親脂的にまたは疎脂的に親水性の親水性ポリマー $B$ は例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレノキサシド、ポリエチレングリコール、ポリアクリルアミド、ポリメタクリルアミド、デキストラン、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、ゼラチンまたは前記のポリマーが誘導されたモノマー2種以上のコポリマーであつてよい。

あるいは親水性ポリマー $B$ はそれ自体コポリマー、例えば“プルロニクス(Pluronic)®”または“シンペロニクス(Synperonic)®”として知られているようなタイプのポリオキシエチレン/ポリオキシプロピレンプロットコポリマーであつてよい。

薬剤がビオクロダイابل(biocrodible)なポリマーから放出される種々の機構は“コントロールド・リリース・オブ・ビオアクティブ・マテリアルズ(Controlled Release of Bioactive Materials)”に記載されている〔特に第1章、第1頁〜第17頁、ヘラー(J. Heller)および

びベイカー (R. W. Baker) 共著、R. ベイカー 発行。Academic Press, 1980年]。

本発明においてポリペプチドを含有する無水の両親水性コポリマーを水中に浸漬するかまたは動物の体内の水溶性生理的環境に置く場合、水の吸収はコポリマーの親水性または水との相互作用部分の機能であり、かつ物質は膨潤する。しかしこの水の吸収がコポリマーの水に不溶性の部分を不相容性にし、次いでコポリマーのこれら疎水性部分が架橋点として働き、これがその後の水吸収を制限する働きをする。この膨潤し、水和した状態でマトリクスはマトリクス内に混入された水溶性ポリペプチドに対して透過性であり、したがってかかるポリペプチドは徐々にマトリクスから脱着される。

膨潤過程で、かつ膨潤して一定の平衡状態に達した時にコポリマーの疎水性部分の加水分解が起り始める。部分的に分解されたコポリマーはより大きな膨潤性を有し、そのために加水分解による減成の継続がこの後の水吸収の促進、

くは100℃を下回る温度および若干の例では室温において推込み剤中への加工を可能にし、したがって熱感感または溶剤感感ポリペプチド活性物質を混入する推込み剤の製造に好適である、コポリマー材料を得ることができる。例えば37℃を上回るガラス転移点を有する、ポリエチレングリコールと無定形の疎水性ポリマーのブロックポリマーが特に有用である、それというのもポリエチレングリコールブロックは疎水性ブロックを可逆的に相対的に低温で、室温でも加工容易である材料を与え、他方引続き放置するとポリエチレングリコールブロックは結晶化して容易に取扱可能な親性の硬質生成物を与えるからである。

上記で定義されたブロックコポリマーはそれ自体新規な有用な物質である。本発明のもう1つの特徴によれば最小平均分子量5000を有し、コポリマー内における疎水性成分が生物分解性であるかまたは通常の生理的条件下で加水分解不安定であり、かつ親水性成分が生物分解

マトリクスの水透過性の増加かつポリペプチド脱着の進行をもたらす、これはポリペプチドの濃度減少を補償し、かつその連続放出を維持する。コポリマー材料の好適な設定によりヒドロゲルになる最初の膨潤、引続く活性物質の脱着および引続く、その後の活性物質の脱着を進行させてマトリクス中の濃度減少を補償するために加水分解による減成の速度を制御することができ、その結果前記のように長期間にわたつての連続的放出が得られる。

活性物質のかかる理想的な放出プロフィールはまたそれぞれ自身の規定された性質(例えば分子量、分子量分布、ブロック構造、親水性、減成性、拡散性)を有する種々のコポリマーを配合することによつても得られ、かつかかる種々の材料の好適な組合せによつて活性物質の放出速度、放出の期間を所望によつて変えることができる。

前記のパラメータの好適な選択および/または好適な配合により相対的に低い温度、おそら

性であつてもなくともよい、脈動的または獣医薬的に適合性、両親水性の架橋されていない線状、分枝状またはグラフトブロックコポリマーであつて、水または水溶性環境内に置かれた際に水を吸収してヒドロゲルを形成し得るコポリマーが得られる。

かかるコポリマーの詳細なものは上記で定義されたものである。

本発明により前記のコポリマー2種以上の配合物が得られる。

これらのコポリマーおよびコポリマー配合物はまたより一般的に前胃内を含む経口、腸管外、眼、直腸または腹腔投与による非ペプチド系薬剤の連続放出に有用である。

したがって本発明のもう1つの特徴によれば非ペプチド系の薬理学的に活性な化合物および前記のブロックコポリマーを有する製薬または獣医療組成物が得られ、かつブロックコポリマーはかかる非ペプチド系薬理学的に活性な化合物の連続放出に使用される。

本発明のもう1つの特徴によれば、前記で記載された、製薬的または獣医薬的に適合性、両親和性の線状、分枝状またはグラフトブロックコポリマーの製法が得られ、該方法はモノマーAおよびモノマーBの場合により好適な触媒、例えば酸化亜鉛、炭酸亜鉛、塩基性炭酸亜鉛、ジエチル亜鉛、有機錫化合物、例えばオクタン酸第一錫(2-エチルヘキサン酸第一錫)、トリブチルアルミニウム、チタン、マグネシウムまたはバリウム化合物または一酸化鉛(これらの中でオクタン酸第一錫が一般に優れている)を用いて常法、例えばグラフト共重合、重縮合および重付加により共重合することより成る。

共重合は他の点では時間と温度に関してポリマーの分野で知られている常用の方法で実施される。

次に実施例につき本発明を詳観するが、本発明はこれに限定されるものではない。

#### 例1

分子量20000のポリエチレングリコール

を水中に置いた際4時間にわたって水135gを吸収して急速に膨潤し、透明なヒドロゲルを与え、これは引続き37℃で2週間にわたって膨潤した。

#### 例2

例1に記載のポリマー20.2gおよびウシの成長ホルモン(BGH)5.1gを約40℃で一級に配合して不透明な配合物が得られた。これを成形して厚さ1mmのスラブにした。このスラブをpH8.0の緩衝溶液(M/15緩衝剤、pH8.0、アジ化ナトリウムを含有)中に浸漬した。これは高圧液体クロマトグラフィーでBGHと同じ保持時間を有する分子量約22000の物質も少なくとも12日間にわたって放出した。

#### 例3

例2に記載の方法を用いてコポリマー/BGH配合物を成形して厚さ約45μmのBGH約20%を含むディスクにした。かかるディスクをそれぞれ下垂体除去されたラット中に植込んだ際、動物の体重は7日間にわたって平均25%

30%を維持し、かつ真空(水銀<0.1mm)下に120℃で3時間加熱した。D,L-ラクチド15gおよびグリコリド15gを添加し、かつ混合物を真空雰囲気下に固体が溶解するまで攪拌した。温度を160℃に上昇させ、かつオクトエ酸第一錫(2-エチルヘキサン酸第一錫)0.1gを添加した。混合物を160℃で3時間維持した、その時点で混合物はきわめて粘稠になっていて、次いで冷却し、アセトン200ml中に落かした。このアセトン溶液を強力に攪拌されたエタノール1500mlに徐々に添加し、こうして製造された沈降物を遠心し、かつ真空炉内で室温で3時間、次いで40℃で一夜乾かした。

このコポリマーのn.m.r.スペクトルはジエチレングリコールホルム中でこれがオキシエチレン基:乳酸基:グリコール酸基=2:1:1の組成を有することが示された。

このコポリマーを約80℃で成形して軟質、プラスチック透明フィルムにした。試料39μ

増加し、それに対してそれぞれブラシーボー植込み剤を与えられた対照動物の体重は重質的に不変であつた。

#### 例4

例1に記載のコポリマー13.5g、および特定の抗原特性および780000を上回る分子量を有するモノクロンのマウス免疫グロブリンA(IgA)1.5gを50℃で配合してコポリマー中のIgAの均質混合物にし、かつこのタンパク質/コポリマー混合物を成形して直径約2mmの球にした。IgAの試験管内放出をタンパク質コポリマーを37℃の緩衝剤(ネスフェート緩衝させた塩水、pH7.2)中に浸漬することにより評価した。酵素結合免疫検定法を用いて水性媒体を活性IgAについて検定した。生物学的に活性なタンパク質の放出は2日後に開始し、かつ少なくとも9日間続いたことが示された。

#### 例5

分子量20000を有するポリエチレングリ



コールをクロロホルム150mlに溶かし、かつ蒸留水の300mlで7度洗浄し、水性洗液を棄てた。クロロホルムを減圧下に蒸発し、かつ精製したポリエチレングリコールを160℃/0.05mmHgで1時間乾かした。

オクトエ酸第一錫(2-エチルヘキサン酸第一錫)約5gを140℃/0.055mmHgで加熱することにより精製して不純物を除去した。精製したポリエチレングリコール14.3gを真空(0.05mmHg)下に100ml一丸底フラスコ中で1時間160℃に加熱した。製造されたばかりの純粋なD、L-ラクチド42.9gを窒素下に添加し、かつ混合物をもはや攪拌し続けることができなくなる粘度になるまで攪拌した。3時間後高度に粘稠な生成物が得られた。混合物を冷却させ、フラスコをこわし、フラスコの内容物をアセトン約300mlに溶かし、かつ溶液を過濾した。濾液を強力に攪拌しながら徐々にエタノール約1000mlに加えると繊維状の沈殿物が得られ、これを集め、かつ真空室内で

8を例5に記載の方法を用いて精製した。

精製した乾燥ポリエチレングリコール7.5gおよび塩化第一錫二水和物1.5gを室温で混合し、次いで高真空(0.1~0.01mmHg)下で攪拌しながら155℃に加熱し、かつこの温度で2時間維持し、その間断しく製造した無水のD、L-ラクチド22.5gをこの混合物に窒素下に添加し、かつ溶解させた。反応温度を155~160℃で3時間維持して粘稠な生成物にする。これをポリテトラフルオールエチレンフィルム上に注ぎ、かつ冷却させた。ポリマーの生成物を加温しながらアセトン70mlに溶かし、かつポリマーを、アセトン溶液をエタノール600ml中に注ぐことにより分離した。沈殿物を60℃で真空炉中で一夜乾燥した。ポリマーはクロロホルム中で極限粘度数0.41を有していた。圧縮して薄いフィルム(0.2mm)とし、かつ水中に浸漬した際にポリマーは37℃で24時間にわたってそれ自体の重量の水を吸収して強靱なヒドロゲルを与える。

一夜30℃で乾かした。n.m.r.による生成物の分析は生成物がオキシエチレン基：乳酸基=1:3の組成を有することを示し、かつクロロホルム中での極限粘度数は1.055であった。

生成物を成形して薄い(0.2mm)、軟質のプラスチック透明フィルムにした。水中に浸漬するとフィルム0.54gは37℃で1日で重量が0.95gに増加した。水和した透明フィルムは当初の乾燥コポリマーよりも優れた剛性および強度を有していた。35日後フィルムは無傷であり、かつ良好な機械的性質を保持し、このコポリマーがn.m.r.による組成の変化によつて示される通り緩慢にのみ減成されることを示す。

ウシの成長ホルモンを60℃で乾燥コポリマー中に混入する際に得られるポリペプチド/ポリマー配合物は分子量22000の生成物を緩衝剤(M/15ホスファート緩衝剤、pH8.6)中に少なくとも7日間にわたって放出する。

#### 例6

分子量6000のポリエチレングリコール50

#### 例7

例6で製造されたような、ポリエチレングリコール(分子量6000)25部およびポリ(D、L-ラクチド)75部を含有するブロックコポリマー90gを無水物不含の水酢酸4.5mlおよび蒸留水0.5ml中に溶かした。このポリマー溶液にマウスの表皮成長因子(EGF)1.1gを含有する溶液200mlを添加し、かつ混合物を均質にした。この均質溶液を凍結し、次いで18時間凍結乾燥し、生成物を50℃で成形して重量40g(約6mm×4mm×1mm)の植込み剤にした。植込み剤を37℃のヒト血清1ml中に置き、かつEGFの放出を血清のアリコート上で放射線免疫検定法により測定した。結果は少なくとも3日間にわたるEGFの連続放出を示した。

#### 例8

当モルの割合のD、L-ラクチドとグリコリドを含有し、かつクロロホルム中の極限粘度0.20を有するコポリマー25gを無水の酢酸エ

チル50mlに溶かし、かつ溶液を室温下に攪拌しながら還流加熱した。ラウロイルペルオキシド0.25gを新しく蒸留したビニルピロリドン25mlに溶かした。混合物を還流ポリマーに2時間にわたって少量ずつ添加し、かつ混合物を更に6時間還流加熱した。冷却した際混合物はゲル化した。沈澱は濾過コロイド懸濁液を与えるので、沈澱法を用いてのポリビニルピロリドンのホモポリマーの除去による両親水性ブロックグラフトコポリマーの精製は困難であり、かつラクチド/グリコリドコポリマーへのポリビニルピロリドンのグラフトが起つたことを示した。

酢酸エチル混合物を70℃に加熱し、かつエタノール50mlを添加してコロイド懸濁液が得られ、これからローヘキサン2l中で沈澱させてポリマーを単離した。こうして得られたポリマーを真空下に90℃で一度にわたって乾燥して冷却した際にグラフトコポリマーとホモポリビニルピロリドンから成る脆い生成物が得られ

水銀約25cmに下げ、かつ混合物を更に8時間加熱した。最後に圧力を水銀0.1mmに下げ、かつ混合物を200℃で8時間加熱してきわめて粘稠なこはく色の生成物が得られた。

ポリマーを冷却させ、かつフラスコを破壊した。生成物を小片に割り、かつメタノール1.5lに溶かし、かつ生成物を蒸留水10l中で沈澱させることにより単離した。沈澱物を更に水5lで洗い、かつ真空下で室温で8時間、最後に100℃で16時間乾燥してこはく色のガラス様生成物を与え、これは低分子量のポリ乳酸鎖を含むポリビニルアルコール主鎖から成り、クロロホルム中の極限粘度数は0.65である。生成物はポリ乳酸約85%を含有し、かつ個々のポリ乳酸平均鎖長は約3.5であった。

ポリマーを100℃で成形し、スラブ(1cm×0.2cm×0.2cm)にした、これを37℃で水中で浸漬した。生成物は水を吸収し、かつ可溶性になり、かつ腐蝕して2ヶ月にわたって可溶性生成物を与えた。

た。生成物はクロロホルム中で極限粘度数0.29および約50%のホモコポリマーとしてのポリビニルピロリドンおよびグラフトブロックコポリマーを有していた。

こうして得られたポリマー0.45gおよびICI118630(0.05g)を無水物不含の水酢酸5mlに溶かし、かつ水銀0.01mmで22時間凍結乾燥した。

生成物を110℃で20秒間成形してスラブ(約0.8cm×1.2mm×2mm、重さ30mg)にし、これは37℃のpH7.4の水性緩衝剤中に浸漬すると数日間にわたってペプチドを放出した。

#### 例9

分子量14000を有するポリビニルアルコール50gを市販のD、L-乳酸(水約12%含有)500g中に室温下に攪拌しながら溶かした。混合物を140℃に加熱し、かつ水を8時間にわたって溜まし、その間に混合物は次第により粘稠になり、かつ温度は190℃に上った。もはや水が溜まされなくなったら、圧力を

#### 例10

マウス表皮成長因子(蒸留水中の21mg/ml-溶液28.5μl)を90%水性酢酸2.5ml中の80/20ポリ(D、L-ラクチド)/PBG6000コポリマー(クロロホルム中で極限粘度数0.36(4.5mg)の溶液に添加した。ペプチドとポリマーの溶液を凍結し、次いで0.01mmHgで24時間凍結乾燥して乾燥生成物が得られた。凍結乾燥物質を60℃で成形してペプチドそれぞれ1.3mgおよび1.5mgを含む重量13.5mgと15.3mgの植込み剤にした。

これらをそれぞれ胃ろうを備えに2匹のネコに皮下に植込んだ。血液試料を取出し、かつヒスタミン刺激にตอบสนองする胃酸発生量を測定した。ペプチドは植込み後の最小でも3日間放射線検定により血液中に検出され、かつ胃酸の発生量は植込み後の3〜6日間の抑制を示した。

#### 例11

マウス表皮成長因子(蒸留水320ml中ペプチド10.5mgの溶液120μl)を90%水性

酢酸 1.8 ml 中の、クロロホルム中で 0.3 g の極限粘度数を有する 85/15 ポリ(D, L-ラクタチド) / PEG 6000 コポリマー 3 g の溶液に添加した。得られた溶液を凍結し、かつ一夜にわたって凍結乾燥した。凍結乾燥物質を 70℃ で成形して重量 1.6 g の値込み剤(寸法: 約  $1 \times 1 \times 5$  mm)にした。

この値込み剤からペプチドは連続的に少なくとも 15 日間 にわたってアジ化ナトリウム 0.1 % を含有する水中の 10 万ヘクト血漿中に放出された。

#### 例 12

ポリペプチドの値込み剤からの放出に対する組成物およびプロツクコポリマーの親水性の効果を示すために次の比較を行なった。

別図の実験で次のものを用いて値込み剤を製造した:

(a) 分子重 6000 を有するポリエチレングリコール 25 w/w % およびポリ(D, L-ラクタチド) 75 w/w % を含む、クロロホルム中で極限

粘度された値込み剤は化合物を約 18 日間 にわたって放出することを示した。

対照的にポリエチレングリコール 5 % を含有する、より親水性ではコポリマーを用いて製造された値込み剤は連続的に少なくとも 250 日間放出することを示した。

#### 例 13

分子重 5000 を有するポリ(エチレングリコールメチルエーテル)を例 5 のようにして精製した。

精製したポリ(エチレングリコールメチルエーテル) 20 g を 160℃ / 0.01 mm Hg で 1 時間乾燥した。無水の新しく製造された D, L-ラクタチド 80 g を添加し、かつ混合物を窒素雰囲気下で 160℃ で攪拌した。すべての D, L-ラクタチドが溶けた後オクトエーテル第一編(2-エチルヘキサン酸第一編) 0.15 ml を添加し、かつ混合物を 160℃ で 8 時間維持し、その間にきわめて粘稠な生成物が形成された。混合物を冷却させ、フラスコを振り、かつ内容物をア

粘度数 0.3 g のプロツクコポリマー。

(b) 分子重 6000 を有するポリエチレングリコール 5 w/w % およびポリ(D, L-ラクタチド) 95 w/w % を含む、クロロホルム中で極限粘度数 0.7 g のプロツクコポリマー。

ポリマー 7.62 g および ICI 118630 (乾燥塩として 23.8 g、純粋なペプチド 20 g に相当) を無水物不含の水酢酸 1.5 ml に溶かした。溶液を凍結し、かつ 18 時間凍結し、かつ凍結乾燥生成物を約 70℃ で成形して重量約 4.5 ~ 5.0 g の値込み剤にした(寸法: 約  $0.2$  cm  $\times$   $0.2$  cm  $\times$   $1$  cm)。

値込み剤を 37℃ のマツキルベインの緩衝剤(pH 7.4) 1 ml 中に浸漬し、かつ水性媒体の試料 1 ml を所定の時点で取出し、かつ高圧液体クロマトグラフィーにより薬物含量を検定した。取出された水性媒体の代わりにその都度新しい緩衝剤 1 ml を入れた。

これらの放出実験はポリエチレングリコール 25 % を含むより親水性のポリマーを用いて製

セトン 200 ml に溶かした。ポリマーのアセトン溶液を強力な攪拌下にヘキサン 2000 ml に添加し、ポリマーを沈殿させた。沈殿ポリマーは減圧下に 24 時間 70℃ で乾燥して A/B 構造を有するプロツクコポリマーが得られ、ここで A はポリラクタチドであり、かつ B はポリ(エチレングリコールメチルエーテル)である。

このコポリマーは油中水分散液を製造するのに特に有用であり、これはマイクロカプセルを製造するために、またはマイクロカプセル包封法で使用することができる。

例えばコポリマー 5 g を塩化メチレン 200 ml に溶かし、かつ化合物 20 g を含む ICI 118630 の水溶液 1 ml を強力に攪拌しながら凝固して安定な油中水分散液を製造した。

油中水エマルジョンを強力に攪拌し、かつ非溶剤、例えばヘキサン 2000 ml を徐々に添加してマイクロカプセルを製造し、これを濾過により分離し、かつ乾燥して薬物/ポリマー混合物が得られ、これはこのマイクロカプセルまた

はマイクロカプセル化された形においても数日間  
にわたつて持続された放出を与える。

前記の方で使されたポリ(エチレンジリ  
コールメチルエーテル)の代わりにポリ(エチ  
レンジリコール)の他の誘導体を使用して同様  
のブロックコポリマーを製造した。好適な例は  
モノセチルエーテル(セトマクロオールズ)お  
よびステアリン酸エステルである。

## 第1頁の続き

⑤Int. Cl.<sup>3</sup>

C 08 G 69/10

識別記号

庁内整理番号

7142-4 J

⑥発 明 者 フランシス・ゴウランド・ハツ  
チンソン  
イギリス国チエシャー・マクレ  
スフィールド・オールダリー・  
パーク(番地なし)

代 理 人 弁 理 士 矢 野 敏 雄